

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ I ТИПА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Быков Ю. В.

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, улица Мира, 310, Ставрополь, Россия

Для корреспонденции: Быков Юрий Витальевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», e-mail: yubikov@gmail.com

For correspondence: Bykov Yuriy Vitalievich, Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Care, Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University, e-mail: yubikov@gmail.com

Information about author:

Bykov Yu. V., <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) – одно из тяжелых и прогрессирующих эндокринных заболеваний в детском возрасте. СД I типа наиболее частая форма этой патологии у детей и подростков, в основе которого лежит аутоиммунный процесс, приводящий к постепенному поражению и гибели β-клеток поджелудочной железы. По ходу прогрессирования заболевания, СД имеет много серьезных осложнений, главным из которых является дисфункция и поражение центральной нервной системы (ЦНС). Среди ведущих причин нарушения функции ЦНС при СД выделяют: сосудистые, метаболические, нейродегенеративные и воспалительные причины. Основным клиническим проявлением дисфункции СД в педиатрической практике являются когнитивные нарушения, которые характеризуются нарушением памяти и снижением интеллектуальной функции. Несмотря на достигнутые успехи при лечении СД, профилактика и диагностика нарушения ЦНС при данной патологии остается актуальным направлением в эндокринологической практике, особенно среди детей и подростков.

Ключевые слова: сахарный диабет, дисфункция центральной нервной системы, когнитивные нарушения, профилактика, дети и подростки

TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN PEDIATRIC PRACTICE AND DAMAGE TO THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Bykov Yu. V.

Stavropol State Medical University

SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) is one of severe and progressive endocrine system diseases that occur in childhood. Type 1 DM, the form most commonly seen in children and adolescents, develops as an autoimmune process that gradually inflicts damage and causes death of pancreatic β cells. During its course DM gives rise to a number of severe complications, the most significant of which is the dysfunction and damage of the central nervous system (CNS). The leading causes of CNS damage in DM can be subdivided into vascular, metabolic, neurodegenerative and inflammatory. The main clinical presentation of DM in pediatric practice is cognitive impairment, characterized by a decline in memory and intellectual function. Despite the success that have been achieved in the DM treatment field, prevention and detection of CNS function impairment occurring in this disease remains an important direction for research in the endocrine practice, especially when treating children and adolescents.

Keywords: diabetes mellitus, central nervous system dysfunction, cognitive impairment, prevention, children and adolescents

Сахарный диабет (СД) – это хроническое, прогрессирующее, эндокринное, неинфекционное заболевание, в результате которого происходит хроническое разрушение инсулин-продуцирующих клеток (β-клеток поджелудочной железы) [1]. Не вызывает сомнения тот факт, что на данный момент данная эндокринопатия является глобальной проблемой здравоохранения по всему миру, которая уже приобрела размеры эпидемии [2]. Согласно последним научным данным, в последнее десятилетие распространенность СД во всем мире существенно увеличилась [3], так согласно «Международной Федерации СД» количество больных с

данной патологией в мире в 2019 году оценивалось в 463 миллиона человек, а к 2030 году оно может увеличиться до 578 миллионов, а к 2045 году – до 700 миллионов [4].

Сегодня Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет СД как хроническое метаболическое заболевание, вызванное наследственным и/или приобретенным дефицитом выработки инсулина поджелудочной железой или неэффективностью вырабатываемого инсулина [5]. Наиболее распространенными формами этого заболевания являются СД I типа, при котором возникает абсолютный дефицит инсулина вслед-

ствие разрушения β -клеток поджелудочной железы (данный тип СД особенно типичен для детского и подросткового возраста) и СД II типа (на который приходится > 85% случаев всех заболевших, как правило, среди взрослого населения), при котором инсулинорезистентность приводит к выраженной гипергликемии [6]. Показано, что среди многих хронических заболеваний, именно СД является одним из частых хронических и тяжелых заболеваний, являясь одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире [7].

Несмотря на то, что при диагностике и лечении СД в последние десятилетия достигнуты определенные успехи, возникновения разнообразных коморбидных осложнений по ходу развития данного заболевания, сегодня является актуальной и часто неразрешенной клинической проблемой [8]. Не вызывает сомнения тот факт, что наличие осложнений и коморбидной патологии при СД имеет весьма негативные последствия, приводя к резкому ухудшению как качества, так и продолжительности жизни у таких пациентов [9]. Среди основных коморбидных осложнений при данном заболевании следует особо отметить: поражение центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС), патологию сердечно-сосудистой системы (ССС) (особенно развитие ишемической болезни сердца и периферическая сосудистая недостаточность), осложнения со стороны почек и зрения [4; 9].

Поражения центральной и периферической нервной системы при сахарном диабете

На данный момент уже точно доказано, что СД значительно усиливает дисфункцию как ЦНС, так ПНС, что увеличивает риск развития неврологических и психических заболеваний по ходу течения этой патологии [10]. Обширные данные недавних клинических и экспериментальных исследований показывают, что длительные гипергликемические состояния, приводят к прогрессирующему нарушению нейрональной функции в головном мозге при СД [11], что связывают с массивными с микро- и макрососудистыми осложнениями в ЦНС при СД [12]. В результате чего основной коморбидной патологией ЦНС при данной патологии может быть: сосудистая деменция, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [13] и эпилепсия [14], что приводит к увеличению преждевременной летальности. С другой стороны, диабетическая энцефалопатия, важное нейрокогнитивное осложнение СД, которое увеличивает снижение когнитивных функций, ускорения развития болезни Альцгеймера и других форм деменции [12]. Данные коморбидные осложнения вызванных СД со стороны ЦНС могут включать структурные изменения или атрофию головного мозга, а также изменения электрофизиологических свойств, которые в конечном

итоге и приводят к выраженному снижению когнитивных функций у таких пациентов [10]. Хотя влияние СД на сенсомоторные области недостаточно изучено, осложнения со стороны ПНС при данном заболевании, также хорошо известны [12]. Для СД характерно частое возникновение микро-сосудистой патологии в ПНС [12].

Ведущие причины неврологической коморбидности и дисфункции при сахарном диабете

Сосудистые причины. Сосудистые осложнения являются ведущей причиной коморбидности и летальности пациентов с СД [5]. Показано, что связанные с этой патологией микрососудистые осложнения поражают не только головной мозг и периферические нервные стволы, но и сосудистую сеть сетчатки и почек [12]. Сосудистые изменения происходят из хронического гипергликемического состояния, которое может поражать как крупные, так и мелкие кровеносные сосуды, что вызывает макро- и микроангиопатию [15].

Метаболические причины. Метаболические изменения являются одним из центральных механизмов, опосредующих функциональные изменения мозга головного, связанные с гипогликемическими состояниями на фоне СД [16]. Доказано, что острая, хроническая и/или рецидивирующая гипогликемия активирует несколько метаболических путей, что увеличивает потребление альтернативных субстратов, таких как кетоновые тела, гликоген и монокарбоксилаты, что усиливает дисфункцию работы ЦНС при СД [16].

Нейродегенеративные причины. Найдены общие нейродегенеративные пути в развитии деменции и СД, за счет усиления окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и воспаления, которые наблюдаются при этих нарушениях [17]. В данном случае «диабетический мозг» (с контролируемой или неконтролируемой гипергликемией) демонстрирует повреждение нервных клеток с широким профилем микро- и макроструктурных изменений, ведущих к нейродегенерации и прогрессирующей когнитивной дисфункции [5].

Воспалительные причины. Известно, что инсулинорезистентность и СД тесно связаны с хроническим воспалением [5]. В экспериментах на животных показано, что противовоспалительные цитокины, например, ФНО- α , сверхэкспрессируются в жировой ткани животных с ожирением, что объясняет связь между ожирением, СД и хроническим воспалением [5].

Особенности развития и течения СД у детей СД I типа становится все более серьезной проблемой среди детей и подростков в связи с резким ростом заболеваемости данной патологии в этой возрастной группе [18]. Например, согласно последним статистическим данным «Международной федерации диабета», СД I типа поражает примерно

500 000 детей в возрасте до 15 лет по всему миру, при этом ежегодный рост заболеваемости увеличивается приблизительно на 3% [19]. Ведущая научная теория на сегодняшний день заключается в том, что СД I типа - это в первую очередь аутоиммунное заболевание, которое характеризуется медленно прогрессирующей деструкцией β -клеток поджелудочной железы, которая в течение нескольких лет приводит к снижению секреции инсулина и развитию клинически выраженного инсулинозависимого СД [20]. Участие иммунной системы в развитии данного заболевания известно уже на протяжении многих лет, о чем свидетельствует обнаружение антител (АТ), распознающих компоненты β -клеток поджелудочной железы и инсулин в крови больных детей еще за несколько лет до развития клинической стадии СД I типа [20]. Показано, что выработка специфических АТ к β -клеткам на доклиническом этапе происходит, когда погибает не менее 80–90% из общего числа β -клеток [21]. В наших недавних работах, было показано, что наиболее высокие титры АТ к инсулиновым рецепторам у детей с СД I типа были обнаружены именно на стадии дебюта заболевания [22], а увеличение АТ к NMDA рецепторам и дофаминовым рецепторам у детей с хроническим течением СД I типа выявлялось на фоне диабетического кетоацидоза (ДКА) [23].

Множественные типы иммунных клеток вносят вклад в патогенез СД I типа, вовлекая как врожденные, так и адаптивные иммунные механизмы, что приводит к увеличению аутореактивных и антигенспецифических Т- и В-лимфоцитов, что провоцирует воспаление островков поджелудочной железы и вызывает инсулит [21]. Однако несмотря на интенсивные исследования в области СД I типа в педиатрической практике, начальные сигналы, запускающие аутоиммунные реакции, внутриклеточные медиаторы, которые приводят к разрушению β -клеток, остаются еще плохо изученными, что препятствует развитию эффективных профилактических и терапевтических стратегии при данном заболевании [24].

Особенности поражения нервной системы у детей больных сахарным диабетом I типа

Показано, что постоянно увеличивающаяся заболеваемость СД I типа, особенно среди детей раннего возраста, приводит к увеличению числа острых осложнений этого заболевания, в первую очередь за счет дисфункции ЦНС [25]. Так, по данным «Международного общества педиатрии и подросткового СД», именно ДКА является наиболее частым из острых осложнений СД I типа у детей подростков [26]. Частота развития ДКА на фоне СД варьирует в широких пределах и составляет от 12,8% до 80% [25]. На сегодняшний день хорошо доказано, что ДКА не только повышает риск отека головного мозга и развития когнитивных наруше-

ний, но и является частой причиной летальности среди детей и подростков на фоне СД I типа [27].

С другой стороны, современные исследования показывают, что на фоне развития СД I у детей поражаются большая часть структур ЦНС, включая различные области серого и белого вещества, по сравнению со здоровыми людьми, что может быть ведущей причиной возникновения мозговой дисфункции с выраженными когнитивными нарушениями у данного контингента больных [28]. Когнитивные изменения в педиатрической практике на фоне данного заболевания включают в первую очередь нарушения памяти, внимания и успеваемости, и являются одними из наиболее серьезных нарушений дисфункции ЦНС, наблюдаемых у детей с СД [29].

Среди других важных аспектов, которые следует учитывать, является связь гликемического контроля и структурных изменений в ЦНС у детей и подростков с СД [28]. Сегодня все больше данных приводится в подтверждение того, что частые, плохо контролируемые гипергликемические изменения, напрямую связаны со структурными изменениями в головном мозге детей и подростков больных СД I типа [28]. Есть данные [30], что хроническая гипергликемия у детей с СД I типа увеличивает риск как когнитивной дисфункции, так и микроструктурных изменений в трактах белого вещества головного мозга.

Ранние проявления дисфункции ЦНС у детей на фоне СД I типа

Было отмечено, что уже первые эпизоды ДКА на фоне дебюта СД I типа были связаны с возникновением долгосрочных и неблагоприятных когнитивных эффектов у детей и подростков [31]. Родители и медработники сообщали о возникновении проблем с обучением и плохой концентрацией у детей после первых эпизодов ДКА (эти эффекты особенно заметны у тех детей, кто заболевает СД в раннем возрасте, до 6-7 лет [30]), что в последующем приводило к нарастающему снижению функции памяти у детей при хронофикации процесса [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении почти 100 лет пациенты с СД I типа получали «паллиативное» лечение инсулином, при этом многие пациенты имеют долгую жизнь с достаточно хорошим качеством, но даже при своевременном лечении это заболевание по-прежнему вызывает серьезные осложнения и увеличивает смертность. Раннее выявление, обследование и лечение детей с СД важны для предотвращения долгосрочных осложнений этого заболевания. Подход к профилактике СД I типа может представлять собой жизнеспособную альтернативу реальной инсулинотерапии путем блокирования аутоиммун-

ного ответа, пока масса β -клеток все еще остается достаточной [21]. По этой причине в последние несколько десятилетий профилактические исследования начали сосредотачиваться на пациентах с риском развития СД, у которых аутоиммунный процесс продолжается, но масса β -клеток все еще сохраняется [21].

Дети с СД (любого типа) подвержены повышенному риску возникновения многих осложнений со стороны основных систем жизнедеятельности. Из ведущих долгосрочных осложнений при СД следует выделить осложнения со стороны когнитивной функции, задержка роста и полового созревания, инфекционные и сердечно-сосудистые осложнения (особенно микрососудистые осложнения) [33]. В последнее время в развитии как самого СД, так и его осложнений большое внимание уделяется хронобиологической теории, а также вовлечению в развитие этого патологического состояния пинеальной железы (эпифиза) [34].

Несмотря на перспективные разработки в профилактике и диагностике СД (в том числе и при нарушении работы ЦНС), основные научные разработки на сегодняшний день, ведутся в основном среди взрослого населения. Что же касается данной проблематики по СД среди больных детей, научных работ в этом направлении гораздо меньше, что можно объяснить узкой клинической спецификой течения СД в детском возрасте (особенно СД I типа). Таким образом, можно сделать вывод, что по проблематике профилактики и диагностики нарушения ЦНС у детей больных СД, сегодня остается больше вопросов, чем ответов, что является актуальным направлением для дальнейшего изучения этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arroyave F., Montaño D., Lizcano F. Diabetes Mellitus Is a Chronic Disease that Can Benefit from Therapy with Induced Pluripotent Stem Cells. 2020;21(22):8685. doi: 10.3390/ijms21228685.
2. Avilés-Santa M.L., Monroig-Rivera A., Soto-Soto A., Lindberg N.M. Current State of Diabetes Mellitus Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in Latin America: Challenges and Innovative Solutions to Improve Health Outcomes Across the Continent. *CurrDiab Rep.* 2020;20(11):62. doi:10.1007/s11892-020-01341-9.
3. Zhao R., Lu Z., Yang J., Zhang L., Li Y., Zhang X. Drug Delivery System in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Front BioengBiotechnol.* 2020;8:880. doi: 10.3389/fbioe.2020.00880.
4. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., Colagiuri S., Guariguata L., Motala A.A., Ogurtsova K., Shaw JE, Bright D., Williams R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045:

results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843

5. Infante-Garcia C., Garcia-Alloza M. Review of the Effect of Natural Compounds and Extracts on Neurodegeneration in Animal Models of Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2533. doi:10.3390/ijms20102533.

6. Forouhi N.G., Wareham N.J. Epidemiology of diabetes. *Medicine.* 2014;42:698–702. doi: 10.1016/j.mpmed.2014.09.007.

7. Pati S., van den Akker M., Schellevis F.G., Jena S., Burgers J.S. Impact of comorbidity on health-related quality of life among type 2 diabetic patients in primary care. *Prim Health Care Res Dev.* 2020;21:e9. doi:10.1017/S1463423620000055

8. Graves L.E., Donaghue K.C. Vascular Complication in Adolescents With Diabetes Mellitus. 2020;11:370. doi: 10.3389/fendo.2020.00370.

9. Shukla V., Shakya A.K., Perez-Pinzon M.A., Dave K.R. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *J Neuroinflammation.* 2017;14:21. doi:10.1186/s12974-016-0774-5

10. Rozanska O., Uruska A., Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):841. doi: 10.3390/ijms21030841.

11. Seaquist E.R. The Impact of Diabetes on Cerebral Structure and Function. *Psychosom Med.* 2015;77(6):616–21. doi:10.1097/PSY.0000000000000207.

12. Ferris J.K., Inglis J.T., Madden K.M., Boyd L.A. Brain and Body: A Review of Central Nervous System Contributions to Movement Impairments in Diabetes. *Diabetes.* 2020;69(1):3-11. doi:10.2337/db19-0321.

13. Peng H., Luo P., Li Y., Wang C., Liu X., Ye Z., Li C., Lou T. Simvastatin alleviates hyperpermeability of glomerular endothelial cells in early-stage diabetic nephropathy by inhibition of RhoA/ROCK1. *PLoS One.* 2013;8:e80009. doi: 10.1371/journal.pone.0080009.

14. Prasad S., Sajja R.K., Naik P., Cucullo L. Diabetes Mellitus and Blood-Brain Barrier Dysfunction: An Overview. *J Pharmacovigil.* 2014;2:125. doi:10.4172/2329-6887.1000125.

15. Domingueti C.P., Dusse L.M., Carvalho M., de Sousa L.P., Gomes K.B., Fernandes A.P. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J. Diabetes Complicat.* 2016;30:738–745. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018.

16. Rehni A.K., Dave K.R. Impact of Hypoglycemia on Brain Metabolism During Diabetes. *MolNeurobiol.* 2018;55(12):9075-9088. doi:10.1007/s12035-018-1044-6.

17. Pugazhenth S., Qin L., Reddy P.H. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes,

- and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017;1863(5):1037-1045. doi:10.1016/j.bbadis.2016.04.017.
18. Fendler W., Borowiec M., Baranowska-Jazwiecka A., Szadkowska A., Skala-Zamorowska E., Deja G., Jarosz-Chobot P., Techmanska I., Bautembach-Minkowska J., Mysliwiec M., Zmyslowska A., Pietrzak I., Malecki M.T., Mlynarski W. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012;55(10):2631–2635. doi: 10.1007/s00125-012-2621-2.
 19. Temneanu O.R., Trandafir L.M., Purcarea MR. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice. *J Med Life*. 2016;9(3):235-239.
 20. Santi E., Tascini G., Toni G., Berio M.G., Esposito S. Linear Growth in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(19):3677. doi: 10.3390/ijerph16193677.
 21. Rapini N., Schiaffini R., Fierabracci A. Immunotherapy Strategies for the Prevention and Treatment of Distinct Stages of Type 1 Diabetes: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2103. doi: 10.3390/ijms21062103.
 22. Батулин В.А., Быков Ю.В., Мамцева Г.И., Углова Т.А. Сравнительный анализ уровня антител к инсулиновым рецепторам у детей с сахарным диабетом I типа в зависимости от стадии заболевания. *Медицинский Вестник Северного Кавказа*. 2016;11(1):80-82. doi:10.14300/mnnc.2016.11003
 23. Быков Ю.В., Батулин В.А., Углова Т.А. Оценка уровней аутоантител к NMDA и дофаминовым рецепторам у детей больных сахарным диабетом I типа в зависимости от тяжести течения заболевания. *Медицина* 2020;8(2):73-80. doi:10.29234/2308-9113-2020-8-2-73-80
 24. Engin F. ER stress and development of type 1 diabetes. *J Investig Med*. 2016;64(1):2-6. doi: 10.1097/JIM.0000000000000229.
 25. Szymgel L., Kosiak W., Zorena K., Mysliwiec M. Optic Nerve and Cerebral Edema in the Course of Diabetic Ketoacidosis. *CurrNeuropharmacol*. 2016;14(8):784-791. doi: 10.2174/1570159x14666160225155151.
 26. Wolfsdorf J.I., Allgrove J., Craig M.E., Edge J., Glaser N., Jain V., Lee W.W., Mungai L.N., Rosenbloom A.L., Sperling M.A., Hanas R.A. Chapter 11: Diabetic ketoacidosis and hyper- glycemic hypersmolar state ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. *Pediatr. Diabetes*. 2014;15(Suppl. 20):154–179. doi:10.1111/pedi.12165.
 27. Assefa B., Zeleke H., Murugan R., Wondwossen K. Incidence and predictors of diabetic ketoacidosis among children with diabetes in west and east Gojjam zone referral hospitals, northern Ethiopia, 2019. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):164. doi:10.1186/s13052-020-00930-4.
 28. Pourabbasi A., Tehrani-Doost M., Qavam S.E., Arzaghi S.M., Larijani B. Association of diabetes mellitus and structural changes in the central nervous system in children and adolescents: a systematic review. *J Diabetes MetabDisord*. 2017;16:10. doi: 10.1186/s40200-017-0292-8.
 29. Pourabbasi A., Tehrani-Doost M., Qavam S.E., Larijani B. Evaluation of the correlation between type 1 diabetes and cognitive function in children and adolescents, and comparison of this correlation with structural changes in the central nervous system: a study protocol. *BMJ Open*. 2016;6(4):e007917. doi:10.1136/bmjopen-2015-007917.
 30. Ryan C.M., van Duinkerken E., Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am Psychol*. 2016;71(7):563-576. doi:10.1037/a0040455.
 31. Semenkovich K., Bischoff A., Doty T., Nelson S., Siller A.F., Hershey T., Arbeláez A.M. Clinical presentation and memory function in youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016;17:492–499. doi:10.1111/pedi.12314.
 32. Aye T., Mazaika P.K., Mauras N., Marzelli M.J., Shen H., Hershey T., Cato A., Weinzimer S.A., White N.H., Tsalikian E., Jo B., Reiss A. Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain. *Diabetes Care*. 2019;42(3):443–449. doi:10.2337/dc18-1405.
 33. Biessels G.J., Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):591–604. doi:10.1038/s41574-018-0048-7
 34. Qian J., Scheer FA. Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease. *Trends EndocrinolMetab*. 2016;27(5):282-293. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.005

REFERENCE

1. Arroyave F., Montaña D., Lizcano F. Diabetes Mellitus Is a Chronic Disease that Can Benefit from Therapy with Induced Pluripotent Stem Cells. 2020;21(22):8685. doi: 10.3390/ijms21228685.
2. Avilés-Santa M.L., Monroig-Rivera A., Soto-Soto A., Lindberg N.M. Current State of Diabetes Mellitus Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in Latin America: Challenges and Innovative Solutions to Improve Health Outcomes Across the Continent. *Curr Diab Rep*. 2020;20(11):62. doi:10.1007/s11892-020-01341-9.
3. Zhao R., Lu Z., Yang J., Zhang L., Li Y., Zhang X. Drug Delivery System in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Front BioengBiotechnol*. 2020;8:880. doi: 10.3389/fbioe.2020.00880.
4. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., Colagiuri S., Guariguata L., Motala A.A., Ogurtsova K., Shaw JE, Bright D.,

- Williams R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843
5. Infante-Garcia C., Garcia-Alloza M. Review of the Effect of Natural Compounds and Extracts on Neurodegeneration in Animal Models of Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2533. doi:10.3390/ijms20102533.
 6. Forouhi N.G., Wareham N.J. Epidemiology of diabetes. *Medicine.* 2014;42:698–702. doi: 10.1016/j.mpmed.2014.09.007.
 7. Pati S., van den Akker M., Schellevis F.G., Jena S., Burgers J.S. Impact of comorbidity on health-related quality of life among type 2 diabetic patients in primary care. *Prim Health Care Res Dev.* 2020;21:e9. doi:10.1017/S1463423620000055
 8. Graves L.E., Donaghue K.C. Vascular Complication in Adolescents With Diabetes Mellitus. 2020;11:370. doi:10.3389/fendo.2020.00370.
 9. Shukla V., Shakya A.K., Perez-Pinzon M.A., Dave K.R. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *J Neuroinflammation.* 2017;14:21. doi:10.1186/s12974-016-0774-5
 10. Rozanska O., Uruska A., Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):841. doi: 10.3390/ijms21030841.
 11. Seaquist E.R. The Impact of Diabetes on Cerebral Structure and Function. *Psychosom Med.* 2015;77(6):616–21. doi:10.1097/PSY.0000000000000207.
 12. Ferris J.K., Inglis J.T., Madden K.M., Boyd L.A. Brain and Body: A Review of Central Nervous System Contributions to Movement Impairments in Diabetes. *Diabetes.* 2020;69(1):3-11. doi:10.2337/db19-0321.
 13. Peng H., Luo P., Li Y., Wang C., Liu X., Ye Z., Li C., Lou T. Simvastatin alleviates hyperpermeability of glomerular endothelial cells in early-stage diabetic nephropathy by inhibition of RhoA/ROCK1. *PLoS One.* 2013;8:e80009. doi: 10.1371/journal.pone.0080009.
 14. Prasad S., Sajja R.K., Naik P., Cucullo L. Diabetes Mellitus and Blood-Brain Barrier Dysfunction: An Overview. *J Pharmacovigil.* 2014;2:125. doi:10.4172/2329-6887.1000125.
 15. Domingueti C.P., Dusse L.M., Carvalho M., de Sousa L.P., Gomes K.B., Fernandes A.P. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J. Diabetes Complicat.* 2016;30:738–745. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018.
 16. Rehni A.K., Dave K.R. Impact of Hypoglycemia on Brain Metabolism During Diabetes. *MolNeurobiol.* 2018;55(12):9075-9088. doi:10.1007/s12035-018-1044-6.
 17. Pugazhenth S., Qin L., Reddy P.H. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017;1863(5):1037-1045. doi:10.1016/j.bbdis.2016.04.017.
 18. Fendler W., Borowiec M., Baranowska-Jazwiecka A., Szadkowska A., Skala-Zamorowska E., Deja G., Jarosz-Chobot P., Techmanska I., Bautembach-Minkowska J., Mysliwiec M., Zmyslowska A., Pietrzak I., Malecki M.T., Mlynarski W. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia.* 2012;55(10):2631–2635. doi:10.1007/s00125-012-2621-2.
 19. Temneanu O.R., Trandafir L.M., Purcarea MR. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice. *J Med Life.* 2016;9(3):235-239.
 20. Santi E., Tascini G., Toni G., Berioli M.G., Esposito S. Linear Growth in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(19):3677. doi: 0.3390/ijerph16193677.
 21. Rapini N., Schiaffini R., Fierabracci A. Immunotherapy Strategies for the Prevention and Treatment of Distinct Stages of Type 1 Diabetes: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2103. doi:10.3390/ijms21062103.
 22. Baturin V.A., Bykov Yu.V., Mamtseva G.I., Uglova T. A. Comparative analysis of antibodies to insulin receptors for children with type B insulin-dependent diabetes subject to the illness stage. *Medical news of the north Caucasus.* 2016;11(1):80-82. doi:10.14300/mnnc.2016.11003. (In Russ)
 23. Bykov Yu.V., Baturin V.A., Uglova T. A. Estimating the Levels of Autoantibodies to NMDA and Dopamine Receptors in Children with Diabetes Mellitus Type I, Subject to The Condition Severity. *Medicine.* 2020;8(2):73-80. doi:10.29234/2308-9113-2020-8-2-73-80. (In Russ)
 24. Engin F. ER stress and development of type 1 diabetes. *J Investig Med.* 2016;64(1):2-6. doi: 10.1097/JIM.0000000000000229.
 25. Szmygel L., Kosiak W., Zorena K., Myśliwiec Optic Nerve and Cerebral Edema in the Course of Diabetic Ketoacidosis. *CurrNeuropharmacol.* 2016;14(8):784-791. doi: 10.2174/1570159x14666160225155151.
 26. Wolfsdorf J.I., Allgrove J., Craig M.E., Edge J., Glaser N., Jain V., Lee W.W., Mungai L.N., Rosenbloom A.L., Sperling M.A., Hanas R.A. Chapter 11: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. *Pediatr. Diabetes.* 2014;15(Suppl. 20):154–179. doi:10.1111/pedi.12165.
 27. Assefa B., Zeleke H., Murugan R., Wondwossen K. Incidence and predictors of diabetic ketoacidosis among children with diabetes in west and east Gojjam zone referral hospitals, northern Ethiopia,

2020, том 23, № 4

2019. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):164. doi:10.1186/s13052-020-00930-4.

28. Pourabbasi A., Tehrani-Doost M., Qavam S.E., Arzaghi S.M., Larijani B. Association of diabetes mellitus and structural changes in the central nervous system in children and adolescents: a systematic review. *J Diabetes MetabDisord.* 2017;16:10. doi: 10.1186/s40200-017-0292-8.

29. Pourabbasi A., Tehrani-Doost M., Qavam S.E., Larijani B. Evaluation of the correlation between type 1 diabetes and cognitive function in children and adolescents, and comparison of this correlation with structural changes in the central nervous system: a study protocol. *BMJ Open.* 2016;6(4):e007917. doi:10.1136/bmjopen-2015-007917.

30. Ryan C.M., van Duinkerken E., Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am Psychol.* 2016;71(7):563-576. doi:10.1037/a0040455.

31. Semenkovich K., Bischoff A., Doty T., Nelson S., Siller A.F., Hershey T., Arbeláez A.M. Clinical presentation and memory function in youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016;17:492-499. doi:10.1111/pedi.12314.

32. Aye T., Mazaika P.K., Mauras N., Marzelli M.J., Shen H., Hershey T., Cato A., Weinzimer S.A., White N.H., Tsalikian E., Jo B., Reiss A. Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain. *Diabetes Care.* 2019;42(3):443-449. doi:10.2337/dc18-1405.

33. Biessels G.J., Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(10):591-604. doi:10.1038/s41574-018-0048-7

34. Qian J., Scheer FA. Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease. *Trends EndocrinolMetab.* 2016;27(5):282-293. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.005

